



**NUOVA CLASSIFICAZIONE DEL FARMACO
EPIDYOLEX NELLA TABELLA DEI MEDICINALI,
SEZIONE B, DPR 309/90**

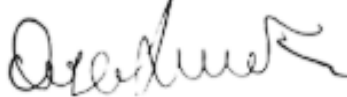
***RICHIESTA DI REVISIONE DEL DECRETO
MINISTERIALE 27 GIUGNO 2024***

LICE

Carlo Andrea Galimberti – Presidente



Angela La Neve – Responsabile Commissione Farmaco



Roberta Roberti – Responsabile Commissione Farmaco



ALLEANZA EPILESSIE RARE E COMPLESSE

Isabella Brambilla – Coordinatore e Referente riconoscimento DEE
(Encefalopatie Epiletiche e di Sviluppo)



INDICE

INTRODUZIONE	4
ASPETTI GENERALI.....	5
LE ENCEFALOPATIE EPILETTICHE RARE E DI SVILUPPO (DEE) TRATTATE CON EPIDYOLEX	5
EPIDYOLEX (CBD).....	5
QUADRO NORMATIVO	6
IMPATTO SULL'ACCESSO AL FARMACO PER I PAZIENTI	8
OSTACOLI ALLA DISPENSAZIONE DEL FARMACO	8
REVISIONE DELL'INSERIMENTO DI EPIDYOLEX NELLA NORMATIVA STUPEFACENTI: MOTIVAZIONI TECNICO-SCIENTIFICHE.....	9
CRITERI DI INSERIMENTO NELLA TABELLA MEDICINALI DI CUI AL DPR N.309 DEL 1990	9
EFFETTO NARCOTICO: CBD E THC	9
POTENZIALE DI ABUSO	10
L'ASPETTATIVA DELLE PERSONE CON EPILESSIA	11
CONCLUSIONI E RICHIESTE	13



NUOVA CLASSIFICAZIONE DEL FARMACO EPIDYOLEX NELLA NORMATIVA NARCOTICI: RICHIESTA DI REVISIONE DEL DECRETO MINISTERIALE 27 GIUGNO 2024

1. INTRODUZIONE

Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) è una Società Scientifica fondata nel 1972 e iscritta nell'elenco delle società scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche del Ministero della Salute di cui al Decreto Ministeriale 2 agosto 2017, che nasce con l'obiettivo di contribuire al miglioramento della diagnosi, terapia, assistenza, ricerca, formazione e informazione scientifica nell'ambito delle Epilessie.

Alleanza Epilessie Rare e Complesse, formata da 13 associazioni rappresentative di pazienti con Epilessie rare e complesse, si impegna a perseguire l'ottimizzazione dell'accessibilità della diagnostica per Persone con Epilessie (PcE) rare, sviluppare protocolli di trattamento e monitorare gli esiti standardizzati, migliorare la consapevolezza e l'accessibilità ai protocolli, perfezionare le attività educative e le opportunità di formazione mediante l'interscambio attraverso la rete, nonché potenziare le opportunità per i registri e la ricerca collaborativa.

LICE unitamente ad Alleanza Epilessie Rare e Complesse, evidenziano la necessità di riconsiderare l'attuale classificazione del farmaco Epidyolex (CBD) il quale, a tre anni dall'ottenimento dell'autorizzazione AIFA¹, è stato inserito nella tabella medicinali, sez. B, di cui al DPR n. 309 del 1990 per effetto delle disposizioni del recente Decreto del Ministero della Salute 27 giugno 2024².

L'alternarsi di decisioni normative e ricorsi amministrativi riguardanti l'inserimento delle *“composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo”* all'interno della tabella medicinali di cui al DPR n. 309 del 1990 ha infatti generato una enorme complessità nella gestione e nell'informazione relative al farmaco Epidyolex, creando incertezze per clinici, farmacisti, regioni e, soprattutto, per i pazienti in trattamento con tale specialità medicinale affetti da forme di Epilessia farmaco-resistenti, ad insorgenza infantile.

Sebbene si comprenda e condivida che la modifica normativa sia orientata a trovare una soluzione alla crescente diffusione ed utilizzo voluttuario inappropriato di prodotti a base di estratti della cannabis nel mercato per uso ricreativo/non terapeutico, queste stesse preoccupazioni non possono a nostro avviso essere condivise anche per il farmaco, che presenta composizione quali-quantitativa, preparazione farmaceutica, indicazioni e modalità d'uso approvate, posologie terapeutiche, profili di sicurezza, prescrizione, dispensazione e controllo del tutto differenti; tali caratteristiche sono a sostegno di un rischio nullo di abuso/dipendenza per i pazienti cui viene prescritto.

Pertanto, per le motivazioni che saranno di seguito esposte nel dettaglio, si richiede l'esclusione di Epidyolex dalla tabella medicinali di cui al DPR n. 309 del 1990 o, in subordine, una sua declassificazione alla sez. D della medesima tabella.

¹ Determina 10 giugno 2021 recante: *“Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Epidyolex»*”, pubblicata nella GU Serie Generale n.149 del 24-06-2021)

² Decreto Ministero della Salute 27 giugno 2024 recante: *“Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni ed integrazioni. Inserimento nella tabella dei medicinali, sezione B, delle composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di cannabis”*. Pubblicato nella GU Serie Generale n.157 del 06-07-2024

2. ASPETTI GENERALI

2.1. Le Encefalopatie Epiletiche Rare e di Sviluppo (DEE) trattate con Epidyolex

Circa il 30-40% di tutti i quadri di Epilessia sono definiti farmacoresistenti ossia non rispondenti ai trattamenti farmacologici, benché adeguatamente scelti e dosati. Le Epilessie farmacoresistenti sono caratterizzate da una ampia variabilità eziopatogenetica e clinica e necessitano di competenze e conoscenze dedicate. Molte di queste Epilessie sono Epilessie rare, per lo più ad insorgenza in età evolutiva, con tendenza alla cronicità e quindi con un impatto psico-sociale molto impegnativo. Si stima³ che quasi 5 persone su 10 000 nella popolazione generale siano affette da Epilessie rare. Tra le forme di epilessia rara rientrano le Encefalopatie Epiletiche e di Sviluppo (*Developmental and Epileptic Encephalopathy*, DEE) che compaiono in epoca neonatale/infantile. Le DEE sono condizioni estremamente disabilitanti che comportano gravi crisi epiletiche farmacoresistenti e sono associate a deficit dello sviluppo intellettivo e spesso anche disabilità fisica.

Mentre le crisi epiletiche sono il segno comune di tutte le Epilessie Rare e Complesse, le DEE hanno delle comorbidità che spesso sono più debilitanti, con il risultato che gran parte dei pazienti affetti da queste forme di Epilessia e sindromi non sono in grado di prendersi cura di sé in maniera autonoma. Le DEE hanno un impatto emotivo e psicologico significativo non solo sui pazienti, ma anche sulle loro famiglie⁴ che vengono travolte dall'incertezza della prognosi, dalla paura del futuro e da fenomeni di isolamento sociale. Pertanto, è fondamentale garantire un accesso tempestivo e continuativo a controlli e terapie.

2.2. Epidyolex (CBD)

Epidyolex è un farmaco orfano estratto dalla cannabis e formulato in una soluzione orale che contiene cannabidiolo (CBD) altamente purificato. Il farmaco è stato autorizzato dalla European Medicine Agency (EMA) in Europa⁵ e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)⁶ per il trattamento di tre DEE ad insorgenza infantile: Sindrome di Dravet (DS), Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) e Sclerosi Tuberosa (TSC). La prescrizione del medicinale è soggetta a diagnosi, piano terapeutico e prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti neurologo, neuropsichiatra infantile e pediatra (RNRL).

*Il farmaco in oggetto è indicato per il trattamento di alcune di queste encefalopatie epiletiche rare: la sindrome di Dravet, la sindrome di Lennox-Gastaut e la Sclerosi Tuberosa (TSC)*⁷.

³ Nel Registro Nazionale delle Epilessie Rare (RES), che raccoglie dati soltanto su alcune forme di Epilessia rare in Italia, al 31 dicembre 2020 erano registrati circa 2.300 casi di Epilessie rare, di cui il 53,5% di bambini fino ad allora normali, con crisi di vario tipo spesso scatenate dalla febbre, cui poi si associa un progressivo deficit di sviluppo cognitivo-comportamentale. Si calcola che la Sindrome di Dravet colpisca circa 6,5/100.000 nati vivi e nell'80% dei casi in essi è riscontrabile una variante patogenetica del gene SCN1A. La Sindrome di Lennox-Gastaut invece è un'Encefalopatia Epiletica e di Sviluppo che esordisce più tardivamente (con picco tra i 3 ed i 5 anni) e che si presenta con crisi di vario tipo, anch'esse

⁴ Gallop K, Lloyd AJ, Olt J, Marshall J. Impact of developmental and epileptic encephalopathies on caregivers: A literature review. *Epilepsy Behav.* Published online October 1, 2021. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108324

⁵ EMA approva Epidyolex per DS e LGS nel settembre del 2019 e per TSC nell'aprile del 2021
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>

⁶ Epidyolex riceve la rimborsabilità da AIFA la prima volta nel 2021 per il trattamento delle sindromi di Lennox Gastaut e di Dravet - Determina 10 giugno 2021 recante: "Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Epidyolex»", pubblicata nella GU Serie Generale n.149 del 24-06-2021) - e nel 2022 per il Complesso della Sclerosi Tuberosa - Determina 5 settembre 2022 recante: "Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Epidyolex»." Pubblicata nella GU Serie Generale n.215 del 14-09-2022

⁷ La Sindrome di Dravet insorge nel primo anno di vita in bambini fino ad allora normali, con crisi di vario tipo spesso scatenate dalla febbre, cui poi si associa un progressivo deficit di sviluppo cognitivo-comportamentale. Si calcola che la Sindrome di Dravet colpisca circa 6,5/100.000 nati vivi e nell'80% dei casi in essi è riscontrabile una variante patogenetica del gene SCN1A. La Sindrome di Lennox-Gastaut invece è un'Encefalopatia Epiletica e di Sviluppo che esordisce più tardivamente (con picco tra i 3 ed i 5 anni) e che si presenta con crisi di vario tipo, anch'esse

Queste tre DEE rare sono caratterizzate e accumulate da una elevata farmacoresistenza, dalla presenza di numerose disabilità e sintomi oltre le crisi, oltre che da un elevato tasso di mortalità infantile. La qualità di vita dei pazienti è significativamente compromessa a causa delle crisi frequenti, del deficit dello sviluppo al quale si associano disabilità cognitive, problemi neuropsichiatrici e di adattamento sociale, e dalle difficoltà di un trattamento farmacologico efficace.

2.3. Quadro normativo

L'inserimento delle "composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo" all'interno del DPR 309/1990 è stato oggetto di diverse modifiche e sospensioni. Di seguito una sintetica cronologia degli atti normativi:

- **Decreto del 1° ottobre 2020⁸:** Il Ministero della Salute emana un decreto che inserisce le somministrazioni per uso orale di cannabidiolo nella tabella dei medicinali sez. B del DPR 309/1990, iniziando così il processo di regolamentazione formale di questa sostanza.
- **Decreto del 28 ottobre 2020⁹:** Questo decreto sospende l'efficacia del decreto del 1° ottobre 2020, in attesa di ulteriori approfondimenti da parte degli organi tecnico-scientifici competenti: l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e il Consiglio Superiore di Sanità (CSS).
- **Decreto del 7 agosto 2023¹⁰:** Revoca la sospensione del 28 ottobre 2020, ripristinando l'efficacia del decreto del 1° ottobre 2020. Tuttavia, il decreto del 7 agosto è stato immediatamente oggetto di ricorsi e, di fatto, è stato sospeso dal TAR del Lazio a poche settimane dalla sua entrata in vigore.
- **Decreto del 27 giugno 2024¹¹:** Il Ministero ha emesso un nuovo decreto che annulla tutti i precedenti decreti, ma mantiene il medesimo dispositivo, ossia l'inserimento del cannabidiolo per uso orale nella tabella dei medicinali sez. B del DPR 309/1990, basandosi su nuovi pareri dell'ISS e del CSS. Tale decreto è stato nuovamente oggetto di ricorsi e, di fatto, è stato sospeso dal TAR del Lazio il 10 settembre 2024.

L'alternarsi di decisioni normative e ricorsi amministrativi riguardanti l'inserimento del cannabidiolo nel DPR 309/1990 ha generato una notevole complessità nella gestione e nell'informazione relative a questo farmaco, creando incertezze per clinici, farmacisti, regioni e quindi, soprattutto, per i pazienti. Inoltre, le frequenti modifiche non sembrano orientate a risolvere questioni specifiche legate alla sicurezza e all'efficacia del farmaco, che è già sottoposto a procedure

farmacoresistenti ed associate a disturbi della sfera cognitivo-comportamentale. L'etiologia in questo caso è più variabile e la prevalenza è calcolata nell'1-2% di tutte le forme di Epilessia. La Sclerosi Tuberosa (TSC), una malattia multi-sistemica a espressione variabile e geneticamente determinata, che coinvolge vari organi ed apparati e che può essere sospettata in epoca pre-neonatale o nei primi mesi di vita per la presenza di crisi epilettiche, macchie cutanee ipomelanotiche e per ritardo nell'acquisizione delle principali tappe di sviluppo cognitivo-comportamentale.

⁸ «Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni e integrazioni. Inserimento nella Tabella dei medicinali, sezione B, delle composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale n. 255 del 15 ottobre 2020

⁹ «Sospensione dell'entrata in vigore del decreto 1° ottobre 2020, recante: "Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni ed integrazioni. Inserimento nella Tabella dei medicinali, sezione B, delle composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis"».

¹⁰ Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni ed integrazioni. Inserimento nella tabella dei medicinali, sezione B, delle composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di cannabis", ai sensi del Dpr 309/1990 e successive modifiche e integrazioni

¹¹ Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni ed integrazioni. Inserimento nella tabella dei medicinali, sezione B, delle composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di cannabis.

di controllo rigorose, quanto piuttosto alla necessità di rispondere a una preoccupazione più ampia, ossia la crescente diffusione e l'uso indiscriminato di prodotti a base di estratti di cannabis nel mercato, con cui però il farmaco non condivide composizione, profili di sicurezza, prescrizione, dispensazione e controllo.

3. IMPATTO SULL'ACCESSO AL FARMACO PER I PAZIENTI

3.1 Ostacoli alla dispensazione del farmaco

In entrambe le occasioni in cui le disposizioni del decreto in oggetto sono state efficaci (settembre/ottobre 2023 e agosto/settembre 2024), ossia nel momento intercorso tra la pubblicazione in G.U. dei decreti e la loro conseguente sospensione ad opera del TAR del Lazio, si sono ravvisati importanti ostacoli all'accesso al farmaco, in parte temporaneamente risolti in alcune regioni che hanno previsto disposizioni volte a semplificare la dispensazione del farmaco¹².

Malgrado la nuova classificazione del farmaco ai sensi del DPR 309/90 non comporti novità in relazione alla disponibilità e alla rimborsabilità del farmaco, sono invece emerse difficoltà in relazione alle nuove modalità di prescrizione e dispensazione e il relativo impatto su pazienti e caregiver. A quanto si riporta di seguito, si aggiunge – in via generale ma per nulla marginale – la notevole confusione che ha colpito tutti gli operatori, acuita dalla difficoltà oggettiva di seguire in modo esaustivo tutti gli eventi e le loro ripercussioni. Questa situazione ha portato a informazioni divergenti fornite ai pazienti, creando difficoltà nell'accesso al farmaco e generando un clima di grande incertezza.

Venendo agli elementi di maggior rilievo si evidenzia che:

- **Mancata semplificazione all'accesso** - La classificazione in Sezione B e i conseguenti necessari controlli e adempimenti previsti dalla legge vanificano molte delle semplificazioni all'accesso che le regioni oggi prevedono per i pazienti con Malattia Rara, ossia quei regimi semplificati distributivi che alleggeriscono il carico amministrativo per clinici e pazienti: DPC, dispensazione del farmaco a fronte di Piano Terapeutico, utilizzo della ricetta dematerializzata;
- **Registro carico/scarico** - Non tutte le farmacie territoriali che già distribuivano il farmaco, sono in possesso dei requisiti necessari per continuare a dispensarlo come in precedenza poiché sprovvisti di registro carico/scarico (elemento necessario per dispensare il farmaco in conformità con le norme previste dal DPR n. 309 del 1990).

In considerazione della complessità delle patologie in oggetto e delle difficoltà che le famiglie vivono ogni giorno, quanto evidenziato rappresenta un tema molto rilevante. **Aspetti che potrebbero apparire marginali, come spostamenti interregionali a cadenza almeno mensile, confusione informativa, timore di non poter accedere alla terapia, assumono in questo contesto una rilevanza determinante per le famiglie e caregivers. La confusione normativa derivante dai decreti ministeriali e dalle loro sospensioni, unita alle diverse discipline regionali adottate per affrontare le problematiche dei pazienti generate da tali decreti, causano significativi disagi per i pazienti.** Sebbene le normative regionali siano state concepite con intenti virtuosi, hanno comunque portato a disparità nell'equità di accesso ai farmaci, creando ulteriori difficoltà per i cittadini.

¹² Alcune Regioni hanno disposto l'applicazione della legge n.448 del 1998 per permettere al Medico di Medicina Generale e al Pediatra di Libera Scelta di trascrivere la prescrizione a fronte di Piano Terapeutico redatto dallo Centro Specialistico. Non tutte le regioni hanno però adottato questa misura e in alcuni casi la stessa non si è dimostrata comunque risolutiva.

4. REVISIONE DELL'INSERIMENTO DI EPIDYOLEX NELLA NORMATIVA STUPEFACENTI: MOTIVAZIONI TECNICO-SCIENTIFICHE

4.1. Criteri di inserimento nella tabella medicinali di cui al DPR n.309 del 1990

Le motivazioni principali per cui un farmaco viene inserito nella tabella medicinali di cui al DPR n. 309 del 1990 sono essenzialmente due:

1. **Effetto narcotico:** Il farmaco ha effetti narcotici significativi che possono influenzare il sistema nervoso centrale, portando a modifiche dello stato mentale, dell'umore o della percezione;
2. **Potenziale di abuso:** Il farmaco presenta un alto rischio di abuso o dipendenza. La presenza nella tabella B, implica misure di controllo e regolamentazione per prevenire l'abuso e garantire che sia utilizzato solo per scopi medici legittimi.

Differentemente dalle altre tipologie di composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo presenti sul mercato, per Epidyolex è certo che nessuna delle motivazioni soprastanti trovi pieno riscontro e, pertanto, si ritiene che il farmaco debba essere escluso dalla normativa stupefacenti o, quantomeno, differenziato rispetto agli altri prodotti estratti dalla cannabis¹³.

4.2. Effetto narcotico: CBD e tetraidrocannabinolo (THC)

Il Δ 9THC e il CBD sono i due fitocannabinoidi maggiormente conosciuti, si trovano in diverse varietà di piante di cannabis e hanno una farmacologia diversa, effetti diversi e diverse potenziali applicazioni mediche^{14,15,16}. Il **THC** è il principale componente responsabile degli effetti euforizzanti della cannabis, con riconosciuto potenziale di abuso ed uso illecito, ma ha anche dimostrato di avere molte potenziali applicazioni terapeutiche. Il **CBD come principio attivo in Epidyolex**, utilizzato secondo RCP, non ha effetti euforizzanti né potenziale di abuso o di dipendenza, come ampiamente evidenziato dalle evidenze

¹³Esistono tre differenti tipologie di “composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo” presenti sul mercato, che differiscono tra loro per finalità d’uso, composizione e profili di sicurezza. In sintesi:

1. **Farmaci industriali (Epidyolex)** - Si tratta di medicinali sottoposti a programmi di sperimentazione clinica rigorosi e definiti. Sono inoltre soggetti ad autorizzazione all’immissione in commercio da parte delle autorità regolatorie dei medicinali e a regole prescrittive definite. Sono inoltre rispettate le *Good Agricultural and Collecting Practices (GACP)*, che rispettano le buone pratiche agricole e di raccolta, e le *Good Manufacturing Practices (GMP)*, che rispettano le buone pratiche di produzione.
2. **Preparazioni galeniche e magistrali** - Questa categoria include preparazioni allestite dal farmacista con il principio attivo e dispensate in farmacia dietro presentazione di prescrizione medica, allo scopo di fornire opzioni terapeutiche ai pazienti con esigenze mediche che non possono essere altrimenti soddisfatte.
3. **Prodotti di libera vendita** - Si tratta di prodotti di consumo venduti direttamente ai consumatori in negozi fisici oppure online. Includono oli e altri prodotti a base di Cannabis, dispositivi per il vaping e ingredienti per cosmetici. È stato dimostrato che spesso questi prodotti non sono sottoposti a controlli adeguati e, in alcuni casi, non rispettano la loro etichettatura e possono presentare un rischio di contaminazioni 2018 May; 23(5): 1230).

¹⁴ Morales et al. Prog Chem Org Nat Prod 2017;103:103–31;

¹⁵ Kleinloog et al. Int J Methods Psychiatr Res 2014;23:245–56;

¹⁶ Pertwee. Handbook of Cannabis. Oxford University Press. 2014; 4Perucca. J Epilepsy Res 2017;7:61–76;

riportate nella letteratura scientifica e come riconosciuto dagli organismi sanitari internazionali (OMS)¹⁷e dalle autorità regolatorie nazionali dei Paesi europei. L'applicazione terapeutica del CBD è stata dimostrata, specificatamente per il farmaco Epidyolex nell'Epilessia, mentre altre applicazioni potenziali sono ancora oggetto di ricerca.

Il CBD può essere prodotto attraverso due metodi principali: la sintesi chimica o l'estrazione dalla pianta di cannabis. Quando il CBD è ottenuto tramite sintesi chimica, non c'è coinvolgimento della pianta di cannabis e, pertanto, il prodotto finale non contiene tracce di THC. Al contrario, se il CBD è estratto direttamente dalla pianta di cannabis, potrebbe includere residui di THC insieme ad altri cannabinoidi.

Anche se il decreto del Ministero della Salute in oggetto non afferma esplicitamente che la presenza di potenziali residui di THC sia il motivo per cui le *“composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di cannabis”* vengono incluse nel Testo Unico degli Stupefacenti, ciò è facilmente desumibile – e si può considerare come motivo determinante – dal momento che il cannabidiolo prodotto per sintesi chimica è stato invece escluso e non è pertanto considerato uno stupefacente. A tal proposito urge sottolineare che nel caso del farmaco Epidyolex, prodotto in accordo alle Good Manufacturing Practices, il contenuto residuo di THC derivato dal processo di estrazione e successiva purificazione dall'infiorescenza di cannabis è inferiore allo 0,01%. Ne consegue che il residuale contenuto di THC all'interno della specialità medicinale esclude che possa causare un effetto stupefacente e *“accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica”*, aspetto che, infatti, non è riportato in nessuno degli studi clinici in Epilessia che hanno accompagnato l'Autorizzazione all'immissione in commercio da parte prima di EMA e poi di AIFA. Analogamente, nel RCP-Riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel FI-Foglietto illustrativo della specialità medicinale Epidyolex, non sono riportati effetti indesiderati di dipendenza o abuso a seguito dell'impiego terapeutico del farmaco, nemmeno negli studi pre-clinici eseguiti in animali di laboratorio.

In Epidyolex, il contenuto della sostanza psicoattiva (THC) è noto, costante e chiaramente residuale (inferiore allo 0,01%). Pertanto, il farmaco dovrebbe essere considerato in modo differente rispetto ad altri prodotti prevedendone l'esclusione dalla normativa sugli stupefacenti o, in subordine, la sua declassificazione nella sezione D di cui alla tabella medicinali del più volte menzionato DPR n.309 del 1990

4.3. Potenziale di abuso

Epidyolex è una specialità medicinale che può essere prescritta solo da parte di centri ospedalieri specialistici individuati dalle regioni per le tre patologie rare per cui è autorizzato, mediante ricetta non ripetibile limitativa redatta da specialisti in Neurologia o Neuropsichiatria Infantile e Pediatria, e con la compilazione da parte degli stessi di uno specifico piano terapeutico predisposto da AIFA. Quanto alla classificazione ai fini della fornitura, Epidyolex è già soggetto alle limitazioni per quanto concerne le modalità prescrittive poiché la stessa – già con determina AIFA del 21 giugno 2021 pubblicata sulla GU n. 149 del 24.6.21 – è già una *“prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al*

¹⁷ CANNABIDIOL (CBD) Critical Review Report Expert Committee on Drug Dependence Fortieth Meeting Geneva, 4-7 June 2018, https://cdn.who.int/media/docs/default-source/controlled-substances/whocbdreportmay2018-2.pdf?sfvrsn=f78db177_2

pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti — neurologo, neuropsichiatra infantile, pediatra (RNRL)”.

La sua prescrizione è quindi soggetta ad una serie di verifiche e controlli diagnostici rigorosi e specifici e, solo dopo la diagnosi di una delle malattie rare nelle quali è autorizzato per l'impiego terapeutico, può essere prescritto previa adozione di un piano terapeutico approvato da AIFA. Inoltre, trattandosi di una specialità medicinale autorizzata da EMA e da AIFA all'immissione in commercio, è stata sottoposta alla valutazione del rapporto rischio/beneficio attraverso il piano di sviluppo del farmaco, condotto nel rispetto dei requisiti richiesti dalle autorità regolatorie (EMA, FDA), nel quale si evidenzia che i benefici sono superiori ai rischi per le indicazioni terapeutiche per cui lo stesso è stato autorizzato. Per gli aspetti relativi alla sicurezza d'impiego, Epidyolex è inoltre sottoposto alle procedure di post-marketing surveillance attraverso i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR-Periodic Safety Update Reports) richiesti da AIFA ed ottemperati dall'azienda produttrice.

Il farmaco prevede dosi terapeutiche giornaliere minime e massime chiaramente definite e riportate in RCP per le indicazioni terapeutiche per le quali è attualmente autorizzato, che garantiscono il suo corretto impiego terapeutico.

Si segnala, infine, che per ottenere un minimo effetto stupefacente tramite Epidyolex si dovrebbero ingerire contemporaneamente circa 20 confezioni il che – anche senza considerare il fatto che tale farmaco può essere dispensato solo previa prescrizione medica limitativa e non ripetibile di specialista e sulla base di un piano terapeutico - è di fatto impossibile¹⁸.

*Premesso che gli studi clinici e le limitazioni prescrittive di Epidyolex si riferiscono elusivamente alla specialità medicinale e non possono essere estesi a nessuna delle altre “composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di cannabis”, si evidenzia che per il farmaco il rischio di abuso, ancorché non presente, risulta indubbiamente scongiurato (oltre che dalle argomentazioni predette relative al contenuto di THC) anche dalle restrizioni prescrittive cui è sottoposto. Di conseguenza si ritiene **ancora una volta che il farmaco dovrebbe essere classificato in modo differente rispetto ad altri prodotti per uso orale derivati dalla cannabis prevedendone l'esclusione dalla normativa sugli stupefacenti o, in alternativa, la sua declassificazione nella sezione D di cui alla tabella medicinali del più volte menzionato DPR n.309 del 1990.***

4.4. L'aspettativa delle Persone con Epilessia

Le crisi epilettiche e la diagnosi di Epilessia sono ancora oggi gravate da un pesante stigma sociale, retaggio di falsi pregiudizi ed errate categorizzazioni mediche del passato, che costituiscono una marcata discriminante per le persone che ne sono affette e per chi se ne prende cura, tanto da poter risultare più rilevanti delle stesse espressioni cliniche e della collateralità delle terapie.

¹⁸ Il CBD in Epidyolex è estratto da varietà di piante appositamente coltivate, purificate fino a diventare ingrediente farmaceutico attivo (API) e preparato in olio di sesamo fino a una concentrazione finale di 100 mg/ml. Il contenuto di THC nel prodotto finale è specificamente ≤0,01% p/p (10 mg per flacone). Per raggiungere una concentrazione di THC dello 0,2% (200mg ogni 100 ml di soluzione, quanto autorizzato per i prodotti di consumo a base di CBD ai sensi della L. 242 del 2016 e successivo Decreto 04 novembre 2019 del Ministero della Salute recante “Definizione di livelli massimi di tetraidrocannabinolo (THC) negli alimenti”) utilizzando un farmaco che contiene THC allo 0,01% in 100ml di prodotto, sono necessari 20 flaconi.

La potenzialità terapeutica di alcuni farmaci orfani, tra cui Epidyolex, resisi disponibili di recente nell'armamentario di cura, per alcune malattie rare come le encefalopatie epilettiche di sviluppo, tra cui la sindrome di Dravet, di Lennox-Gastaut e la Sclerosi Tuberosa, offrono nuove prospettive di controllo delle crisi epilettiche, scardinando spesso il concetto di farmacoresistenza.

Questo scenario terapeutico è percepito dai pazienti e da chi se ne prende cura come un avanzamento della ricerca scientifica, ed in ultima analisi una prospettiva migliore per la qualità di vita delle persone con queste malattie rare, agevolandone in grado elevato l'accesso ai farmaci e massimizzandone l'aderenza agli schemi farmacoterapeutici.

La recente classificazione ministeriale - tra gli stupefacenti in sezione B - dei derivati della cannabis ad uso orale, inclusa la specialità medicinale Epidyolex, penalizza le aspettative del paziente, in quanto utilizzatore di 'un farmaco stupefacente' equiparato de facto a sostanze gravate da un reale potenziale di abuso/dipendenza. Lo stigma sociale, che già caratterizza le patologie epilettiche, viene così aggravato, nella percezione della persona ammalata e di chi se ne prende cura, dall'essere utilizzatore di 'uno stupefacente', categorizzazione inappropriata di Epidyolex secondo il recente decreto. Una situazione questa che confligge con la *Written Declaration on Epilepsy* adottata dal Parlamento Europeo e dai suoi Stati Membri (15 Settembre 2011) finalizzata anche al contenimento dello stigma e dei suoi impatti sulla persona, come sancito dall'ILAE (International League Against Epilepsy) e da IBE (International Bureau for Epilepsy).

5. CONCLUSIONI E RICHIESTE

La nuova classificazione di Epidyolex, conseguente all'assimilazione dello stesso ad altre composizioni per somministrazione orale a base di cannabidiolo, e la confusione ingenerata dai molteplici decreti e le altrettante sospensioni da parte del tribunale amministrativo, creano forti disagi per i pazienti, una notevole complessità nella gestione e nell'informazione da parte dei clinici e profonde incertezze per tutti gli operatori.

Con l'auspicio che le considerazioni presentate in questo documento possano favorire una revisione opportuna della materia, a vantaggio del benessere dei pazienti garantendo un accesso più agevole su tutto il territorio nazionale, si chiede:

Esclusione di Epidyolex dalla normativa narcotici

Sebbene sia comprensibile che le "composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di cannabis" attualmente presenti sul mercato possano allertare circa il loro potenziale narcotico e rischio di abuso, lo stesso non può dirsi per la specialità medicinale Epidyolex, il quale, invece, viene assoggettato alle medesime regole. Il contenuto di THC in Epidyolex (noto, costante e residuale) ed il rischio di abuso (fortemente limitato dalla composizione quali-quantitativa del cannabidiolo/Epidyolex e dalle misure di prescrizione e dispensazione cui è soggetto) non possono essere equiparate a quelle degli altri prodotti e, pertanto, si ritiene che il farmaco debba essere escluso dalla tabella B dei medicinali di cui al DPR 309 del 1990.

In subordine – declassificazione in sez. D tabella medicinali, DPR n.309 del 1990

Nel riconoscere l'importanza di adottare misure restrittive per limitare il potenziale abuso delle "composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di cannabis" – come proposta subordinata alla richiesta principale – si invita a valutare l'opportunità di una riclassificazione del farmaco in sezione D, tabella medicinali, DPR 309/90. In questa tabella D sono incluse le composizioni medicinali contenenti le sostanze elencate nella tabella II, sezioni A o B, da sole o in associazione con altri principi attivi quando per la loro composizione qualitativa e quantitativa e per le modalità del loro uso, presentano rischi di abuso o farmacodipendenza di grado inferiore a quello delle composizioni medicinali comprese nella tabella II, sezioni A e C, e pertanto non sono assoggettate alla disciplina delle sostanze che entrano a far parte della loro composizione. Questa nuova classificazione – che non inficia l'obiettivo generale di porre limitazioni al mercato dei prodotti con CBD -non solo garantirebbe una maggiore adeguatezza riguardo alla collocazione del farmaco ai sensi del DPR, apportando significativi benefici a tutti gli attori coinvolti e differenziando il farmaco dagli altri prodotti, ma ne faciliterebbe anche l'accesso, superando tutte le complicazioni fin qui evidenziate legate alla più volte menzionata sezione B.

A tal riguardo si riporta un esempio rilevante che dimostra come le classificazioni ai sensi della normativa narcotici possano riflettere anche necessità e considerazioni diverse rispetto a quella della sola collocazione delle molecole che compongono un farmaco. Il Tachidol, che combina paracetamolo e codeina è oggi classificato in sez. D sebbene la codeina (senza la combinazione con il paracetamolo) sia collocata in sez. A, in quanto oppiaceo per il suo elevato rischio di dipendenza.

